

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : **2 538 704**  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **83 00013**

⑤1 Int Cl<sup>3</sup> : A 61 K 49/02; A 61 B 6/02.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 3 janvier 1983.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOP « Brevets » n° 27 du 6 juillet 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : **COMPAGNIE FRANÇAISE  
DES PRODUITS OXYGENES. — FR.**

⑦2 Inventeur(s) : André Bur.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Société l'Air Liquide.

⑤4 Produit de contraste des images en tomодensitométrie.

⑤7 La présente invention concerne la tomодensitométrie.

En particulier, un produit de contraste constitué par un mélange gazeux subanesthésique contenant du xénon et du krypton dans des proportions telles que le pourcentage de xénon respiré, avec au moins 20 % d'oxygène, soit compris entre 35 et 45 %.

Les produits sont des mélanges gazeux binaires ou ternaires utilisables dans le domaine médical, essentiellement en tomодensitométrie, en particulier pour les divers examens crâniens par scanographie.

**FR 2 538 704 - A1**

La présente invention concerne un produit de contraste des images en tomодensitométrie.

La scanographie, technique nouvelle inventée par Hounsfield en 1972, a déjà subi d'importantes évolutions technologiques. Le scanographe a révolutionné la radiologie en permettant une meilleure exploration du corps humain par la qualité des images se rapprochant des coupes anatomiques et par le caractère non traumatique des investigations pratiquées, contrairement à la radiologie traditionnelle. Les premiers appareils destinés à l'étude du crâne ont fourni d'in-

5 comparables moyens de dépistage sans offense, ni risque pour le malade.

Selon le principe du scanographe, un ensemble radiogène tourne autour du patient. L'absorption du faisceau de rayons X due à la traversée du corps est mesurée pour chaque position. On obtient ainsi un ensemble de données pouvant dépasser le million de mesures

15 qui sont traitées sur ordinateur afin d'obtenir la valeur de l'absorption élémentaire en chaque point. L'ordinateur présente alors une image composée de petits carrés élémentaires (pixels) plus ou moins foncés selon la valeur d'absorption qui leur est attribuée. Un scanographe comprend donc essentiellement : un statif avec un ensemble émet-

20 teur - récepteur de rayons X mobile selon un mouvement bien défini ; un ensemble de traitement de l'information (ordinateur et processeurs spécialisés) permettant d'effectuer le plus rapidement possible les calculs de reconstruction de l'image, c'est-à-dire en quelques secondes ; et des périphériques pour la visualisation des images et leur

25 traitement à des fins médicales. En conséquence, le contraste des images joue un rôle important dans l'interprétation des coupes densitométriques.

Certains produits de contraste hydrosolubles ont été proposés, toutefois il n'est pas possible d'ignorer les inconvénients que

30 peuvent encourir les patients. Le xénon gaz inerte, très soluble dans les lipides et biologiquement atoxique, a été proposé.

Et l'emploi de ce produit de contraste, administré par voie respiratoire, à fortes concentrations 70 % avec 30 % d'oxygène a été effectué par quelques équipes médicales américaines et anglaise. Dans

35 ce domaine, les résultats obtenus par B.E. Kendall et J.P. Moseley du National Hospital, à Londres, en circuit fermé, sont particulièrement remarquables.

Les atomes de xénon ont un spectre d'absorption des rayons X utilisés en tomодensitométrie comparable à celui des atomes d'iode.

Ce gaz inerte et atoxique se fixe préférentiellement sur la substance blanche et de façon proportionnelle au flux circulatoire régional. Les propriétés du xénon permettent mieux, que les produits de contraste hydrosolubles, de diagnostiquer les processus avasculaires (hématomes sous-duraux, lésions nécrotiques) ou, en présence d'une hypodensité spontanée, de différencier un processus tumoral d'un processus ischémique. L'intérêt de cette technique se retrouve également dans l'étude des lésions de sclérose en plaques ou la mise en évidence du cordon médullaire.

Administré par voie respiratoire, le xénon est bien absorbé et permet d'améliorer très sensiblement le contraste des images, tout particulièrement en scanographie du crâne avec de fortes concentrations.

Cependant, le prix de ce produit de contraste est relativement élevé et à partir d'une concentration de 50 %, avec complément en oxygène, le xénon est anesthésique et son utilisation entraîne une lourdeur opératoire coûteuse. L'inhalation du xénon à des concentrations élevées nécessite l'intubation du patient, avec anesthésie complète et mise en place d'une ventilation assistée. A une concentration 70 % en xénon avec 30 % d'oxygène on se retrouve dans les conditions d'une anesthésie chirurgicale.

D'autre part, en concentrations subanesthésiques, de 30 à 45 % avec complément en oxygène, les performances en tomodensitométrie sont réduites.

On a recherché, un produit de contraste en tomodensitométrie qui correspondrait notamment à l'administration, par voie respiratoire, avec le pourcentage d'oxygène approprié d'un gaz inerte, sans effet anesthésique, permettant une opacification maximale des images, avec un temps réduit d'exposition du patient aux Rayons X et d'un coût modéré pour l'utilisation.

Le krypton, gaz inerte, soluble dans les lipides et biologiquement atoxique aurait pu être envisagé en tant que produit de remplacement du xénon, notamment en raison de son coût très inférieur. Administré en inhalation il est bien absorbé et permet d'améliorer, dans certains cas, le contraste des images en scanographie du crâne avec de fortes concentrations, au moins 60 %. Cependant les résultats sont inférieurs à ceux de l'opacification avec du xénon.

Actuellement, l'utilisateur pourrait trouver à sa disposition deux produits de contraste : le xénon le plus performant à for-

tes concentrations, tout en considérant que dans ces conditions il est anesthésique et entraîne des dépenses relativement élevées, et le krypton nettement moins coûteux, mais aux performances limitées pour l'opacification.

- 5 Il a été trouvé un produit de contraste constitué par un mélange gazeux subanesthésique contenant du krypton et du xénon, qui permet de retrouver les divers avantages précités, tout en évitant le principal inconvénient du xénon, à savoir l'effet anesthésique à forte concentration et la lourdeur opératoire coûteuse qui en découle, 10 et en réduisant le prix prohibitif.

Les performances du xénon complétées par les effets du krypton ne peuvent se retrouver dans une formule de mélange subanesthésique que si les deux gaz sont présents dans des proportions spécifiques particulièrement choisies.

- 15 De plus, la nouvelle formule de produit de contraste, provoque un effet de décontraction du patient. Cet effet n'est pas négligeable, étant donné que la qualité des images dépend également de la parfaite immobilité du sujet pendant le déroulement de l'examen.

Dans l'élaboration de la formule de produit de contraste administré par inhalation, il a été tenu compte du fait que celle-ci 20 est effectuée avec au moins 20 % d'oxygène.

Dans le mélange xénon-krypton, en vue d'obtenir une opacification satisfaisante, tout en conduisant l'examen de scanographie dans des conditions subanesthésiques, le pourcentage volumique du xénon 25 respiré doit être compris entre 35 et 45 %.

Ces mélanges subanesthésiques sont de préférence présentés sous forme pré-conditionnée, de type binaire ou ternaire.

On peut prévoir divers types de mélange entre les deux extrêmes et notamment deux types avantageux de mélanges binaires pré-conditionnés. Le premier mélange a une composition nominale en volume 30 de 44 % en xénon et 56 % en krypton, correspondant en définitive pour l'inhalation par le patient, avec 20 % d'oxygène : à 35,2 % en volume de xénon, 44,8 % en volume de krypton et 20 % en volume d'oxygène. Le second mélange a une composition nominale en volume de 55 % de xénon 35 et de 45 % de krypton, correspondant en définitive pour l'inhalation par le patient, avec 20 % d'oxygène à : 44 % en volume de xénon, 36 % de krypton et 20 % d'oxygène.

Les mélanges ternaires, pré-conditionnés, de xénon, de krypton et d'oxygène simplifient les conditions d'administration par

voie respiratoire, l'inhalation, avec un mélange de composition précise et constante, étant possible.

Comme dans le cas des mélanges binaires, pré-conditionnés, on peut réaliser divers types de formules de produit de contraste à condition que le pourcentage final volumique de xénon respiré soit au plus de 45 % et au moins de 35 %.

Selon un premier mélange ternaire, pré-conditionné, la composition nominale en volume est de 35 % en xénon, 45 % en krypton et 20 % en oxygène. Selon la seconde formule ternaire pré-conditionnée la composition nominale en volume est de 44 % en xénon, 36 % en krypton et 20 % en oxygène.

Les mélanges binaires et ternaires pré-conditionnés sont préparés de manière rigoureusement contrôlée ; la pureté des gaz, la tolérance de réalisation et la précision de l'analyse de chaque constituant correspondent aux spécifications demandées par le corps médical, et sont conditionnés de manière connue sous pression. D'autre part, pour ces mélanges pré-conditionnés, des précautions particulières relatives aux pression, température et débit sont à respecter, pour assurer l'homogénéité indispensable durant le soutirage.

Les mélanges de gaz proposés trouvent leur application dans le domaine médical, essentiellement adaptée à la tomographie, en particulier pour les divers examens crâniens par scanographie, avec des possibilités d'utilisation avec des scanographes corps entier. L'emploi des mélanges proposés est également valable pour la mesure du flux sanguin, en raison de la fixation préférentielle sur la substance blanche cérébrale et de façon proportionnelle au flux circulatoire régional.

A titre non limitatif, il est donné ci-après un exemple de conditionnement, selon l'invention. Conformément aux spécifications médicales, on a réalisé le conditionnement d'un mélange du type binaire pré-conditionné. Les caractéristiques de cette fourniture sont les suivantes : - l'emballage est une bouteille de 5 litres de capacité en eau, en alliage léger ; - le mélange de contraste est un mélange des constituants ; 1° : xénon de qualité gaz pur (pureté globale 99,95 %) de concentration molaire 43,5 % (correspondant à une concentration volumique de 43,4 %). 2° : et de krypton de qualité pur (pureté globale 99,995 %), en quantité suffisante complémentaire de xénon jusqu'à 100%. La pression effective à 15°C, dans la bouteille remplie est de 7 bars, la charge totale est de 470 litres.

REVENDEICATIONS

1. Produit de contraste des images en tomodensitométrie caractérisé en ce qu'il est constitué par un mélange gazeux subanesthésique contenant du xénon et du krypton dans des proportions telles  
5 que le pourcentage de xénon respiré soit compris entre 35 et 45 %.
2. Produit de contraste des images en tomodensitométrie selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dit produit est administré par inhalation avec au moins 20 % d'oxygène.
3. Produit de contraste des images en tomodensitométrie  
10 selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que les mélanges gazeux sont préconditionnés, et de type binaire : xénon et krypton ou ternaire : xénon, krypton et oxygène.
4. Produit de contraste des images en tomodensitométrie, du type binaire selon la revendication 3, caractérisé en ce que le  
15 mélange gazeux préconditionné a une composition nominale en volume de 44 % en xénon et 56 % en krypton.
5. Produit de contraste des images en tomodensitométrie, du type binaire selon la revendication 3, caractérisé en ce que le mélange gazeux pré-conditionné a une composition nominale en volume  
20 de 55 % en xénon et de 45 % en krypton.
6. Produit de contraste des images en tomodensitométrie du type ternaire, selon la revendication 3, caractérisé en ce que le mélange gazeux pré-conditionné a une composition nominale en volume de  
25 35 % en xénon, 45 % en krypton et de 20 % en oxygène.
7. Produit de contraste des images en tomodensitométrie du type ternaire, selon la revendication 3, caractérisé en ce que le mélange gazeux pré-conditionné a une composition nominale en volume de 44 % en xénon, 36 % en krypton et 20 % en oxygène.
8. Produit de contraste des images en tomodensitométrie  
30 selon une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le mélange gazeux est conditionné sous pression.
9. Application des produits de contraste des images en tomodensitométrie selon une quelconque des revendications 1 à 7, pour les divers examens crâniens par scanographie, pour les examens avec  
35 des scanographes corps entier.

**Product for providing contrast to images during computerised axial tomography**

**Patent number:** FR2538704  
**Publication date:** 1984-07-06  
**Inventor:** BUR ANDRE  
**Applicant:** FRANCE PROD OXYGENES CO (FR)  
**Classification:**  
- **International:** A61K49/04; A61K49/04; (IPC1-7): A61K49/02; A61B6/02  
- **European:** A61K49/04F  
**Application number:** FR19830000013 19830103  
**Priority number(s):** FR19830000013 19830103

**Report a data error here**

**Abstract of FR2538704**

The present invention relates to computerised axial tomography. In particular, it relates to a contrast product which consists of a subanaesthetic gaseous mixture containing xenon and krypton in proportions such that the percentage of xenon inhaled, with not less than 20 % oxygen, is between 35 and 45 %. The products are binary or ternary gaseous mixtures which can be used in the medical field, essentially in computerised axial tomography, in particular for various scanographic examinations of the skull.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide